

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-171277

(43)Date of publication of application : 17.06.2003

(51)Int.Cl.

A61K 31/427

A61K 9/36

A61K 9/50

A61K 9/62

A61K 47/38

A61P 31/04

C07D477/00

(21)Application number : 2001-375036

(71)Applicant : WYETH LEDERLE JAPAN LTD

(22)Date of filing : 07.12.2001

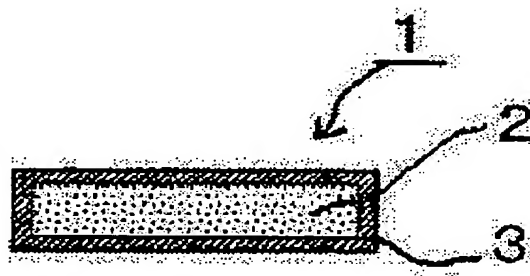
(72)Inventor : NEGISHI HIROSHI  
MIYAJI TATEAKI

## (54) MEDICINE-RELEASING TIME-CONTROLLING TYPE SOLID PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a medicine-releasing time-controlling type solid preparation having a so-called pulse type releasing characteristic, i.e., exhibiting a prescribed lag time until the initiation of release of the medicine after administering an oral carbapenem-based antibiotic agent as the medicine and releasing the medicine quickly, which is constant and does not depend on a pH of body liquid.

SOLUTION: This medicine-releasing time-controlling type solid preparation consisting of an at least 2-layered structure in which a core layer containing the oral carbapenem-based antibiotic agent as the medicine is covered by an outer layer not containing the medicine is characterized by containing a hydrophobic material, (A) a low viscosity hydroxypropylcellulose and/or (B) a high viscosity hydroxypropylcellulose as outer layer components and controlling the releasing time of the medicine by making the blending ratio of the (A)/(B) as (10/0)-(0/10). As the hydrophobic material in the outer layer components, a microcrystalline cellulose is used.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

09.11.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-171277

(P2003-171277A)

(43) 公開日 平成15年6月17日 (2003.6.17)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/427		A 6 1 K 31/427	4 C 0 5 0
9/36		9/36	4 C 0 7 6
9/50		9/50	4 C 0 8 6
9/62		9/62	
47/38		47/38	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-375036(P2001-375036)

(22) 出願日 平成13年12月7日 (2001.12.7)

(71) 出願人 000230478

日本ワイスレダリー株式会社

東京都中央区京橋1丁目10番3号

(72) 発明者 根岸 浩

埼玉県志木市幸町2-11-18-403

(72) 発明者 宮地 建明

埼玉県坂戸市伊豆の山町5-11

(74) 代理人 100083301

弁理士 草間 攻

最終頁に続く

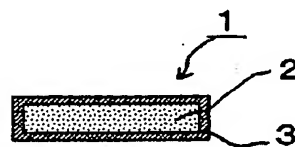
(54) 【発明の名称】 薬物放出時間制御型固形製剤

## (57) 【要約】

【課題】 薬物である経口カルバペネム系抗生剤を投与後、薬物の放出開始までの一定のラグタイムと、その後の薬物を速やかに放出させ、しかも薬物の放出が体液のpHに依存することなく一定である、いわゆるパルス型の放出特性を有する薬物放出時間制御型固形製剤を提供すること。

【解決手段】 薬物として経口カルバペネム系抗生剤を含有するコア層が、薬物を含有しない外層で被覆されている少なくとも2層構造からなる薬物放出時間制御型固形製剤において、外層成分として疎水性物質、(A) 低粘度ヒドロキシプロピルセルロースおよび/または

(B) 高粘度ヒドロキシプロピルセルロースを含有し、かつ (A) / (B) の配合比を重量部で10/0~0/10とすることにより薬物を含有するコア層から薬物の放出時間をコントロールしたことを特徴とする薬物放出時間制御型固形製剤であり、外層成分の疎水性物質としては微結晶セルロースである。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物として経口カルバペネム系抗生剤を含有するコア層が、薬物を含有しない外層で被覆されている少なくとも2層構造からなる薬物放出時間制御型固形製剤において、外層成分として疎水性物質、(A) 低粘度ヒドロキシプロピルセルロースおよび/または

(B) 高粘度ヒドロキシプロピルセルロースを含有し、かつ (A) / (B) の配合比を重量部で10/0~0/10とすることにより薬物を含有するコア層から薬物の放出時間をコントロールしたことを特徴とする薬物放出時間制御型固形製剤。

【請求項2】 外層成分としての疎水性物質が、微結晶セルロースである請求項1に記載の薬物放出時間制御型固形製剤。

【請求項3】 コア層に含有する薬物と同一の薬物を含有する外層をさらに被覆して、3層構造とした請求項1または2に記載の薬物放出時間制御型固形製剤。

【請求項4】 錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態にある請求項1ないし3のいずれかに記載の薬物放出時間制御型固形製剤。

【請求項5】 薬物である経口カルバペネム系抗生剤が、ピバロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2-[(1-(1, 3-チアゾリン-2-イル) アゼチジン-3-イル) チオ-6-(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレートである請求項1に記載の薬物放出時間制御型固形製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、製剤から薬物の放出(または溶出; 以下、両者は同義である)時間をコントロールした固形製剤に関し、詳細には、投与後一定のラグタイムの後に、薬物を速やかに放出するいわゆるパルス型の放出特性を有する薬物放出時間制御型固形製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 経口投与される薬物のなかで、消化管から効率よく生体内吸収されるものの、排出速度も速く、有効血中濃度を長時間にわたって維持し得ないものがある。また、今日では患者のコンプライアンスを考慮し、有効血中濃度を維持して薬効を持続化させ、薬剤の服用回数を減らしたり、患者の服用忘れによる薬効の消失ないし症状の再悪化を防止したりしようとする試みがなされている。とくに、抗生物質などでは、有効血中濃度を保持するために一定間隔で薬剤が投与されるが、不規則で中途半端な投与は、耐性菌の出現につながり、かえって危険なものであるとされている。

【0003】 このような徐放性 (Sustained release) あるいは持効性 (Long acting) の特性をもたせた経口投与製剤として、これまで種々の製剤設計がなされてい

る。例えば、基本的な徐放製剤の一つとして、胃溶性顆粒(溶出のpH: 4.5~5)と腸溶性顆粒(溶出のpH: 5.5~6.5)を一定比率で混合し、有効血中濃度を維持する手段がある。また、薬物をワックスやプラスチック基剤中に埋め込んだマトリックス方式の製剤や、有核錠として薬物の溶出時間に変化をもたせた製剤などがある。さらに、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどの水溶性重合体とエチルセルロース、ポリ塩化ビニル、オイドラギッドRS (登録商標: Rorm Pharma GmbH) などの水不溶性重合体からなるコーティング組成物と薬物を交互に多層にコーティングした徐放性製剤などが提案されている。

【0004】 しかしながらこれらの製剤は、経口投与された後、含有される薬物を徐々に放出させる手段としては適しているが、薬物の放出開始時間を制御し難いという難点があった。特に、経口投与した場合に消化管から効率よく吸収され、しかも速やかに血中から消失してしまう薬物について、その放出開始時間を制御することが、有効血中濃度の持続のために必須なものといえる。

【0005】 一般に、製剤化技術においては、薬物をコーティングする被膜を厚くすることにより、含有されている薬物の放出開始時期を遅らせる技術が知られている。しかしながら、厚い被膜が障害となり、放出開始後の溶出時間が遅いため、速やかに有効血中濃度を得難いという問題があり、さらには被膜の厚さを正確にコントロールすることが困難である問題を含んでいる。

【0006】 ところで、経口カルバペネム系抗生剤は、巾広い抗菌スペクトルと、強力な抗菌効果ないし殺菌効果によりペニシリン系抗生剤、セファロスポリン系抗生剤に続く新たな抗生剤として、臨床的に使用され始めた薬物である。しかしながら、かかる経口カルバペネム系抗生剤のなかには、経口投与した場合に消化管から効率よく吸収されるものの、速やかに血中から消失してしまい、有効血中濃度の持続が困難なものがある。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、薬物である経口カルバペネム系抗生剤を投与後、薬物の放出開始までの一定のラグタイムと、その後の薬物を速やかに放出させ、しかも薬物の放出が体液のpHに依存することなく一定である、いわゆるパルス型の放出特性を有する薬物放出時間制御型固形製剤を提供することを課題とする。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記の課題を解決するべく鋭意検討した結果、経口カルバペネム系抗生剤を含有するコア層を、疎水性物質と共に、粘度の異なるヒドロキシプロピルセルロースを特定比率で混合した外層成分で被覆した2層構造の製剤が、(1) 製剤から活性薬物が放出するまでの時間を遅延させること、(2) 放出開始までの時間は、外層成分として混合

させる粘度の異なるヒドロキシプロピルセルロースの混合比率で制御することができること、(3) 放出開始後にあっては、被覆量の多少に関係なくほぼ100%薬物を放出し得ることを見出した。そして、かかる製剤が、経口カルバペネム系経口製剤の放出時間を制御する、極めて有効な固形製剤になることを確認して、本発明を完成させるに至った。

【0009】しかして、本発明の基本的態様に係る請求項1に記載の発明は、薬物として経口カルバペネム系抗生剤を含有するコア層が、薬物を含有しない外層で被覆されている少なくとも2層構造からなる薬物放出時間制御型固形製剤において、外層成分として疎水性物質、

(A) 低粘度ヒドロキシプロピルセルロースおよび/または (B) 高粘度ヒドロキシプロピルセルロースを含有し、かつ (A) / (B) の配合比を重量部で10/0~0/10とすることにより薬物を含有するコア層から薬物の放出時間をコントロールしたことを特徴とする薬物放出時間制御型固形製剤である。

【0010】また、請求項2に記載の本発明は、請求項1に記載の発明において、外層成分として含有させる疎水性物質が微結晶セルロースである薬物放出時間制御型固形製剤である。この疎水性物質として、特に微結晶セルロースを併用することにより、薬物を含有するコア層から薬物の放出開始時間のラグタイムをコントロールすることが容易となる。

【0011】さらに、請求項3に記載の本発明は、請求項1または2に記載の発明において、コア層に含有する薬物と同一の薬物を含有する外層をさらに被覆して3層構造とした薬物放出時間制御型固形製剤である。すなわち、この請求項3に記載の発明にあっては、経口投与後においては、速やかに最外層に含有される薬物が放出され、一定の血中有効濃度を維持し、その一定の有効血中濃度を持続させるラグタイムの後に、コア層に含有される薬物が放出し、その結果、連続した有効血中濃度を維持することができるのである。

【0012】さらに、請求項4に記載の本発明は、請求項1ないし請求項3に記載の発明において、かかる製剤が、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態にある薬物放出時間制御型固形製剤である。すなわち、本発明にあってはコア層としての形態を、裸錠、丸錠、顆粒、細粒などの種々の形態で薬物を含有させ、そのコア層を、薬物を含有しない外層で被覆すればよく、錠剤、顆粒剤あるいは当該錠剤あるいは顆粒剤を充填したカプセル剤の形態を採用することができる。

【0013】さらにまた請求項5に記載の本発明は、請求項1に記載の発明において、経口カルバペネム系抗生剤が、ピパロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) -2-[ (1-(1, 3-チアゾリン-2-イル) アゼチジン-3-イル) チオ-6-[ (R) -1-ヒドロキシエチル] -1-メチル-カルバペン-2-エム-3-

カルボキシレートである薬物放出時間制御型固形製剤である。

【0014】この経口カルバペネム系抗生剤は、極めて幅広い抗菌スペクトルと、強力な抗菌活性を有し、カルバペネム系抗生剤で問題とされている腎デヒドロペプチダーゼ (DHP-I) に対する抵抗性も強いものである。しかしながら、経口投与後にあっては、消化管から効率よく吸収されるものの、速やかに血中から消失してしまい、有効血中濃度の持続が困難なものであり、その薬物放出時間制御型製剤の適用が強く望まれていた化合物である。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明が提供する薬物放出時間制御型固形製剤は、基本的には、薬物として経口カルバペネム系抗生剤を含有するコア層と、それを被覆する薬物を含有しない外層との少なくとも2層構造からなる製剤である。そしてかかる薬物を含有しない外層が、その外層成分として疎水性物質、(A) 低粘度ヒドロキシプロピルセルロースおよび/または (B) 高粘度ヒドロキシプロピルセルロースを含有し、かつ (A) / (B) の配合比を重量部で10/0~0/10の範囲内とされている点に特徴を有する。

【0016】以下に本発明について、経口カルバペネム抗生剤 (以下、単に薬物と称する) を含有するコア層、当該コア層を被覆する外層等の特性を説明することにより、その詳細を説明していく。

【0017】本発明が提供する薬物放出時間制御型固形製剤において、薬物を含有するコア層には、賦形剤、結合剤、滑沢剤、凝集防止剤、薬物の溶解補助剤等、製剤学上この分野で繁用されている種々の配合剤を配合することができる。賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、デンプン、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、乳酸カルシウムなどを挙げることができる。結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム等を挙げることができる。

【0018】また、滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等を挙げることができる。凝集防止剤としては、前記の滑沢剤として例示したものが好適に使用しうる他、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ酸などが好適に使用することができる。さらに、薬物の溶解補助剤としては、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸などの有機酸を例示することができる。

【0019】一方、本発明が提供する薬物放出時間制御型固形製剤において、上記の薬物を含有するコア層を被覆する外層は、外層成分として疎水性物質、(A) 低粘度ヒドロキシプロピルセルロースおよび/または (B) 高粘度ヒドロキシプロピルセルロースを特定比率で含有

10

20

30

40

50

し、さらに、かつ (A) / (B) の配合比を重量部で 10/0~0/10 の範囲内とされている。

【0020】この場合に使用される疎水性物質としては、特に好ましくは微結晶セルロースであり、かかる微結晶セルロースとしては、例えば商品名「アビセル」(登録商標)の名で販売されている微結晶セルロースを好適に使用することができる。

【0021】また混合使用される (A) の低粘度ヒドロキシプロピルセルロースとは、セルロースのヒドロキシプロピルエーテルであり、ヒドロキシプロポキシル基 (—OC<sub>3</sub>H<sub>5</sub>OH) を 43.3%~77.5% 含有するものであり、51,000~65,000 の粘度平均分子量のものである。一方、(B) の高粘度ヒドロキシプロピルセルロースは、400,000~680,000 の粘度平均分子量のものである。

【0022】当該外層に疎水性物質である微結晶セルロースと共に混合使用される (A) 低粘度ヒドロキシプロピルセルロースと (B) 高粘度ヒドロキシプロピルセルロースの配合比は、重量部で 10/0~0/10 の範囲内にあることが必要である。すなわち、後記する試験例からも判明するように、外層として微結晶セルロースに加え、高粘度ヒドロキシプロピルセルロースのみを配合した場合には、コア層中に含有されている薬物の放出が 7 時間後であっても生ずることがないことが判明した。一方、微結晶セルロースに加え低粘度ヒドロキシプロピルセルロースのみを配合した場合には、コア層からの薬物の放出がほぼ 80 分後に開始されることが判明した。したがって、これらの事実を踏まえると、コア層から薬物の放出を 7 時間後までの間の所望の時間開始させるのであれば、(A) 低粘度ヒドロキシプロピルセルロースと (B) 高粘度ヒドロキシプロピルセルロースの配合比は、重量部で 10/0~7/3 の範囲内にあることが好ましいものであることが理解される。

【0023】この外層成分には、微結晶セルロース、低粘度ヒドロキシプロピルセルロースならびに高粘度ヒドロキシプロピルセルロース以外に、他の賦形剤、結合剤、滑沢剤、凝集防止剤、薬物の溶解補助剤等、製剤学上この分野で繁用されている種々の配合剤を配合することができる。賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、乳酸カルシウムなどが挙げられる。また結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム等を挙げることができる。

【0024】さらに、滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等を挙げることができ、凝集防止剤としては、前記の滑沢剤として例示したものが好適に使用しうる他、軽質無水ケイ酸、含

水二酸化ケイ酸などが好適に使用することができる。さらに、薬物の溶解補助剤としては、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸などの有機酸を例示することができる。

【0025】本発明の薬物放出時間制御型固形製剤は、薬物を含有するコア層を、疎水性物質である微結晶セルロース、低粘度ヒドロキシプロピルセルロースおよび/または高粘度ヒドロキシプロピルセルロース、さらに所望により他の賦形剤等の混合粉末によりドライコーティング法により外層を被覆する打錠手段で製造することができる。

【0026】コア層の調製は、通常の製剤化手段により実施することができる。例えば、薬物に結合剤および必要に応じて賦形剤などその他の添加剤を配合した組成物を湿式法による造粒、あるいは乾式法による造粒などにより顆粒状に造粒し、次いで打錠することによりコア層が調製される。

【0027】かくして製造されたコア層への、薬物を含有しない外層のコーティングは、上記したとおり、例えば、疎水性物質である微結晶セルロース、低粘度ヒドロキシプロピルセルロースおよび/または高粘度ヒドロキシプロピルセルロース、さらに所望により他の賦形剤等を含有する混合粉末を、コア層へドライコーティング法によりコーティングすることにより行われる。コーティングは、例えば打錠機による圧縮コーティング、流動層コーティング法、パンコーティング法、遠心流動型コーティング法など、製剤技術で常用されている方法により実施することができる。たとえば遠心流動型コーティング法による場合には、コア層を装置内で空気により転動させながら、スプレーガンのノズルから結合液を噴霧しつつ微結晶セルロース、低粘度ヒドロキシプロピルセルロースおよび/または高粘度ヒドロキシプロピルセルロース、さらに所望により他の賦形剤等を含有する混合粉末を添加し、コア層に付着させることにより実施することができる。

【0028】かくして製造された本発明の薬物放出時間制御型固形製剤、そのまま投与してもよく、またカプセルなどに充填して投与することもできる。

【0029】本発明が提供する薬物放出時間制御型固形製剤は、一定のラグタイムの後に、薬物の任意の量を速やかに放出する、いわゆるパルス的な放出を可能にし、しかもその放出がシグモイド型の放出パターン(すなわち、S字型の放出パターン)を示すものである。したがって、実際の臨床上の適用にあつては、本発明の薬物放出時間制御型固形製剤と共に、同一の薬物を速放させる製剤(服用後速やかに薬物を放出する、速放性製剤)が同時に服用される。これにより、服用後にあつては一次的に速放性製剤から薬物が放出され、消化管から吸収されることにより有効血中濃度を初期の段階から維持し、一定のタイムラグの後、二次的に本発明の薬物放出時間制御型固形製剤から薬物がパルス型で放出され、持続し

た有効血中濃度を維持できるのである。

【0030】なお、このような速放性製剤を同時に服用することなく、速放性製剤に該当する部分をさらに外層にコーティングしておくことも可能である。すなわち、本発明が提供する薬物放出時間制御型固形製剤としては、その態様として、①薬物含有コア層—薬物放出制御層からなる2層構造の薬物放出時間制御型固形製剤、ならびに②薬物含有コア層—薬物放出制御層—薬物含有の速放層からなる3層構造の薬物放出時間制御型固形製剤の形態である。

【0031】かかる固形製剤の具体的な構造を、図面示した断面模式図により説明すると以下のとおりとなる。すなわち、図1に、本発明が提供する最も基本的な、薬物含有コア層—薬物放出制御層からなる2層構造の薬物放出時間制御型固形製剤の断面模式図を示した。図中1は本発明の薬物放出時間制御型固形製剤であり、該製剤は、薬物含有のコア層2が、薬物を含有しない外層である薬物放出制御層3により被覆されたものである。

【0032】図2に本発明が提供する薬物含有コア層—薬物放出制御層—薬物含有の速放層からなる3層構造の薬物放出時間制御型固形製剤1の断面模式図を示した。この図にあっては、図1に示した薬物含有コア層2—薬物放出制御層3からなる2層構造の製剤を、さらに薬物含有の速放層4を被覆したものであるが、(a)にあっては、その2層構造の製剤の全面が薬物含有の速放層4により被覆されている構成を採用している。また、(b)にあっては、2層構造の製剤の上下面のみが薬物含有の速放層4により被覆されている構成を採用している。

【0033】このいずれの場合であっても、当該製剤を服用した後にあっては、一次的に速放層4から薬物が放出され、消化管から吸収されることにより有効血中濃度を初期の段階から維持し、一定のタイムラグの後に、二次的に薬物がパルス型で放出され、持続した有効血中濃度を維持できるのである。

【0034】図3に、本発明が提供する顆粒状の薬物放出時間制御型固形製剤1の断面模式図を示した。該製剤1は図1と同様、薬物含有のコア層となる芯物質2が、薬物を含有しない外層である薬物放出制御層3により被覆され、顆粒状として構成されることを基本とする。なお、図中(a)は2層構造の顆粒を示し、(b)は図2と同様に、2層構造の顆粒をさらに薬物含有の速放層4被覆した3層構造の顆粒を示した。

【0035】図4に、本発明が提供するカプセル剤としての、薬物放出時間制御型固形製剤10の断面模式図を示した。図中11は硬カプセルのキャップ部であり、12は硬カプセルのボディー部である。当該カプセル製剤10は、カプセル内部に薬物含有のコア層2である核錠と、図1に示した薬物含有コア層—薬物放出制御層からなる2層構造の薬物放出時間制御型固形製剤1を、それ

ぞれ複数個含有している。

【0036】したがって、このカプセル剤を服用した場合には、一次的に薬物含有の核錠2から薬物が放出され、消化管から吸収されることにより有効血中濃度を初期の段階から維持し、一定のタイムラグの後に、二次的に2層構造の薬物放出時間制御型固形製剤1からパルス型で薬物が放出され、持続した有効血中濃度を維持できることとなる。

【0037】同様の考え方による別の実施例としてのカプセル剤を図5に示した。本実施例にあっては、図4の核錠4に変え、薬物含有のコア層となる芯物質の顆粒2と、さらに当該顆粒2を薬物放出制御層3で被覆した2層構造の顆粒1の複数が含有されており、その場合の薬物の放出は、図4の場合と全く同様である。

【0038】本発明が提供する薬物放出時間制御型固形製剤の具体例は、上記に示したものに限らず、種々の変形も可能であり、これらの変形もまた本発明の技術的範囲内に包含されるものである。

【0039】

【実施例】以下に本発明を試験例および実施例を挙げてさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0040】実施例1：有核2層錠

(1) ピバロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) —2— [(1— (1, 3—チアゾリン—2—イル) アゼチジン—3—イル) チオ—6— [(R)—1—ヒドロキシエチル] —1—メチル—カルバペン—2—エム—3—カルボキシレート700g、結晶セルロース (アビセルPH—302; 旭化成社製) 709.7gおよび架橋したポリビニルピロリドン (ポリプラスドンXL—10; ISP) 77.5gを混合した。さらにステアリン酸マグネシウム15.5gを添加し、この混合末をローラー圧縮機 (ローラーコンパクター; アレキサンダー社製) でフレック状に形成後、ロールグラニュレーター (日本グラニュレーター社製) で架砕して30メッシュにて調粒し、核錠製造用顆粒を得た。この顆粒1334.5gを採り、ステアリン酸マグネシウム13.6gを加えて混合した後、直径8.7mm/平形の杵で打錠機 (VIRGO519SS2AZ、菊水製作社製; 以下の打錠にも同様使用した) を使用して、圧力600kg/杵の条件で打錠して重量294.0mgの内核錠を得た。

【0041】(2) 結晶セルロース (アビセルPH—302; 旭化成社製) と低粘度ヒドロキシプロピルセルロース (HPC—L微粉; 日本曹達社製)、高粘度ヒドロキシプロピルセルロース (HPC—H微粉; 日本曹達社製) およびステアリン酸マグネシウムを、下記表1に示す割合で混合して、放出制御層形成用の打錠用粉末を得た。

【0042】

【表1】表1：放出制御層の混合末の割合 (w/w%)

混 合 末 試 料 N o.	A	B	C	D	E
低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)	50.0	45.0	40.0	35.0	0.0
高粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-H)	0.0	5.0	10.0	15.0	50.0
結晶セルロース	49.0	49.0	49.0	49.0	49.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
合 計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

【0043】(3) 上記(1)で得た内核錠、および上記(2)で得た各打錠用粉末(混合末試料No. A～E) 294.0mgを用いて、直径10.5mm、平形の杵で打錠機を使用して、圧力750kg/杵の条件で打錠して、重量588.0mgの有核2層錠A～Eをそれぞれ得た。

【0044】得られた有核2層錠A～Eにおける、外層\*

\*となる放出制御層形成用の打錠用粉末における各成分の量、および低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)と高粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-H)の配合比率を示すと下記表2のとおりにまとめられる。

【0045】

【表2】表2：放出制御層の成分量(単位：mg)

有 核 2 層 錠	A	B	C	D	E
低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)	147.00	132.30	117.60	102.90	0.00
高粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-H)	0.00	14.70	29.40	44.10	147.00
結晶セルロース	144.06	144.06	144.06	144.06	144.06
ステアリン酸マグネシウム	2.94	2.94	2.94	2.94	2.94
合 計 重 量	294.00	294.00	294.00	294.00	294.00
HPC-L/HPC-H	10:0	9:1	8:2	7:3	0:10

【0046】実施例2：有核3層錠

(1) 上記実施例1-(1)～(3)と同様の方法により、実施例1で得た有核2層錠Cを製造した。

(2) ピパロイルオキシメチル(1R, 5S, 6S)-2-[(1-(1, 3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート13.16g、結晶セルロース(アビセルPH-302; 旭化成社製)74.74gおよび架橋したポリビニルピロリドン(ポリプラスドンXL-10; ISP)1.50gを混合した。さらにステアリン酸マグネシウム0.60gを添加して混合した後、最外層形成用の打錠粉末を得た。

(3) 上記(2)で得た打錠用粉末900.0mgを用い、直系15.8mm、平形の杵で打錠機を使用し、圧力1320kg/杵の条件で、上記(1)で得た有核錠Cに打錠して、重量1488.0mgの3層構造の有核錠(有核3層錠F)を得た。

【0047】溶出試験1：実施例1で得た有核2層錠A～Eについて、McIlvaine緩衝液(pH4.0、クエン酸/リン酸水素二ナトリウム緩衝液)を溶出液として、37℃で900mLの試験液中で、日本薬局方のパドル法、回転数100rpmで攪拌しながら、溶出試験を行った。

【0048】各有核2層錠A～Eからのピパロイルオキシメチル(1R, 5S, 6S)-2-[(1-(1, 3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-

ル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレートの溶出を、時間の経過と共に図6に示した。なお対照として、実施例1-(1)で得た内核錠(核錠)を同様に試験した。

【0049】図6に示したように、対照である内核錠(核錠)は、10分以内に完全に溶出が認められるが、放出制御層により被覆した有核錠は、溶出の開始をコントロールされていることが判明する。特に本発明のパルス放出型有核2層錠A～Eは、放出制御層における低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)および高粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-H)の混合割合を調整することにより、パルス放出性を維持したまま放出ラグタイムのみを延長し得るものであることが判明する。

【0050】そのうえ、外層として微結晶セルロースに加え、高粘度ヒドロキシプロピルセルロースのみを配合したパルス放出型有核2層錠Eにあつては、コア層中に含有されている薬物の溶出が7時間後であっても生ずることがない。一方、微結晶セルロースに加え低粘度ヒドロキシプロピルセルロースのみを配合したパルス放出型有核2層錠Aにあつては、コア層からの薬物の溶出がほぼ80分後に開始されている。したがって、コア層から薬物のパルス型溶出を7時間までの間の所望の時間開始させるためには、(A)低粘度ヒドロキシプロピルセルロースと(B)高粘度ヒドロキシプロピルセルロースの配合比を、重量部で10/0～7/3の範囲内で適宜変更させることにより行われていることが判明する。

【0051】溶出試験2：実施例1で得た有核2層錠C



は、上記溶出試験の結果、放出ラグタイム180分で内核錠に含有されている薬物の速やかなパルス型放出が開始されることが判明した。そこで、種々のpH条件下での溶出試験を検討した。すなわち有核2層錠Cを、McIlvaine緩衝液(pH4.0、クエン酸/リン酸水素二ナトリウム緩衝液)、日本薬局方「溶出試験法」による第1液(pH1.2)および第2液(pH6.8)を溶出液として、37℃で900mLの試験液中で、日本薬局方のパドル法、回転数100rpmで攪拌しながら、溶出試験を行った。

【0052】各溶出試験液における、有核2層錠Cからのピバロイルオキシメチル(1R, 5S, 6S)-2-[(1-(1, 3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート]の溶出を、時間の経過と共に図7に示した。

【0053】図7中に示した結果からも判明するように、本発明の有核2層錠Cから薬物の溶出は、溶出液のpHに関係なくパルス型の放出であることが判明する。なお、第1液中への放出は、第2液およびMcIlvaine緩衝液に比較して、20分程度早く放出が開始されていた。

【0054】溶出試験3：実施例2で得た3層構造の有核錠(有核3層錠F)について、McIlvaine緩衝液(pH4.0、クエン酸/リン酸水素二ナトリウム緩衝液)を溶出液として、37℃で900mLの試験液中で、日本薬局方のパドル法、回転数100rpmで攪拌しながら、溶出試験を行った。

【0055】有核3層錠Fからのピバロイルオキシメチル(1R, 5S, 6S)-2-[(1-(1, 3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート]の溶出を、時間の経過と共に図8に示した。

【0056】図8中に示した結果からも判明するように、本発明の有核3層錠Fは、溶出試験開始直後および試験開始から180分後の両方で、速やかなパルス性の放出を示していることが理解される。

【0057】イヌにおける薬物吸収試験：

方法：一夜絶食させた雌性ビーグル犬(Convanee、日本医科学動物資材研究所；月齢9~16ヶ月；体重約10kg~13kg)を使用し、実施例1で得られた有核2層錠Cを蒸留水50mLと共に強制的に経口投与した。投与後、経時的に左右前足静脈より採血し、遠心分離後、直ちに上清を分取して、これに冷却した安定化剤(1M MOPS)を同量加え、内部基準法を用いた高速液体クロマトグラフ法により、血漿中の薬物濃度を測定した。なお、薬物濃度は、有核2層錠Cの核錠に含有されているピバロイルオキシメチル(1R, 5S, 6

S)-2-[(1-(1, 3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート]がエステル加水分解された活性体である、1R, 5S, 6S)-2-[(1-(1, 3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸を測定することで行った。

10 【0058】高速液体クロマトグラフ法の試験条件は、以下のとおりである。

カラム：Partisil-10 SCX (4.6×250mm, Watman社製)  
プレカラム：TSKguardgel ODS-80Ts (3.2×15mm, Tosoh社製)

移動相：0.1M酢酸ナトリウム緩衝液(pH5.0)：アセトニトリル(95：5)

流速：0.9~1.3mL/分

検出波長：300nm

【0059】その吸収試験結果を図9に示した。図9中の結果から明らかなように、本発明の有核2層錠Cは、経口投与後、約3時間のラグタイムの後、生体内吸収が開始されており、パルス型の放出がなされていることが判明する。

【0060】

【発明の効果】本発明の薬物放出時間制御型固形製剤は、薬物として経口カルバペネム系抗生剤を含有するコア層を、薬物を含有しない放出制御層である外層で被覆されている少なくとも2層構造からなるものであり、放出制御層として疎水性物質、(A)低粘度ヒドロキシプロピルセルロースおよび/または(B)高粘度ヒドロキシプロピルセルロースを含有し、かつ(A)/(B)の配合比を重量部で10/0~0/10とすることにより、ラグタイムを任意に調節し、薬物を含有するコア層から薬物の放出時間をコントロールすることができる。

【0061】特に、放出制御層を構成する疎水性物質である微結晶セルロースと、水溶性物質である粘度の異なるヒドロキシプロピルセルロースの種類と、その配合割合および配合量を選択することにより、ラグタイムを任意に調節することができる利点を有している。

40 【0062】また、ラグタイム後の医薬活性物質の放出が急速なため、経口投与後消化管から効率よく吸収され、しかも速やかに血漿中から消失してしまう経口カルバペネム系抗生剤の経口投与製剤化において、そのバイオアベイラビリティの低下を防ぐことができ、有効血中濃度の維持に非常に有用であり、患者のコンプライアンスを考慮して、薬剤の服用回数を減らすことができる利点を有する。

【0063】本発明によって得られる技術的特徴を列記すれば、以下のとおりである。

(1) 核錠を薬物放出制御層で被覆することにより、薬

物の放出が開始されるまでにラグタイムが生じること、  
 (2) ラグタイムが、薬物放出制御層へ疎水性物質と、  
 水溶性物質の種類と配合割合および配合量を調整することにより再現性よく制御できること、(3) ラグタイムの異なる製剤を組合せることにより、段階的に薬物が放出されること、(4) 放出制御層で被覆された有核錠は、ラグタイム後急速に薬物が放出され、素錠（裸錠）と同様の溶出特性を示すこと、(5) 医薬品の製造に汎用されている製造機（造粒機、打錠機等）のみで、目的とする製剤が製造可能であること、等である。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の薬物放出時間制御型固形製剤における、2層錠の断面模式図である。

【図2】本発明の薬物放出時間制御型固形製剤における、3層錠の断面模式図である。(a)は全面被覆の3層錠を、(b)は上下面被覆の3層錠を示す。

【図3】本発明の薬物放出時間制御型固形製剤における、顆粒状製剤の断面模式図である。(a)は2層の顆粒状製剤であり、(b)は3層の顆粒状製剤である。

【図4】本発明の薬物放出時間制御型固形製剤における、

\*る、カプセル剤の断面模式図である。

【図5】本発明の薬物放出時間制御型固形製剤における、別のカプセル剤の断面模式図である。

【図6】本発明の実施例1で得られた有核錠A～Eの溶出試験結果を示した図である。

【図7】本発明の実施例1で得られた有核錠Cの、種々の溶出試験液における溶出試験結果を示した図である。

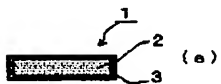
【図8】本発明の実施例2で得られた有核錠Fの溶出試験結果を示した図である。

10 【図9】本発明の実施例1で得られた有核錠Cをイヌに経口投与した場合の、薬物の血漿中の濃度変化を示した図である。

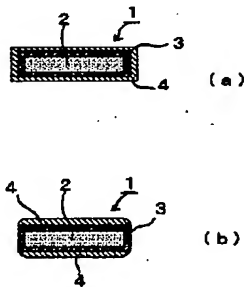
#### 【符号の説明】

- |    |               |
|----|---------------|
| 1  | 薬物放出時間制御型固形製剤 |
| 2  | 薬物含有核錠（コア層）   |
| 3  | 放出制御層（外層）     |
| 4  | 薬物含有外層（速放層）   |
| 10 | 薬物放出時間制御型錠剤   |
| 11 | 硬カプセルキャップ部    |
| 12 | 硬カプセルボディ部     |

【図1】



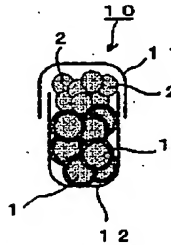
【図2】



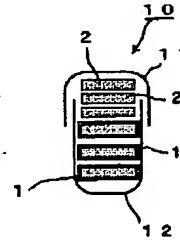
【図3】



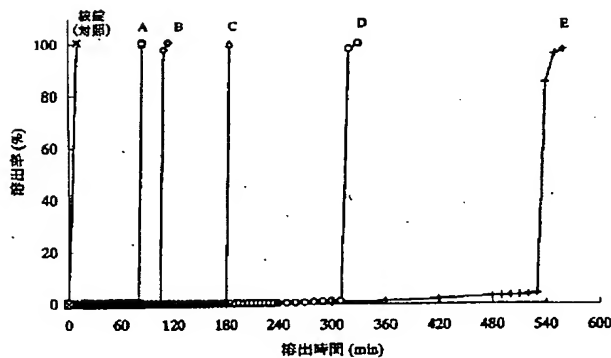
【図4】



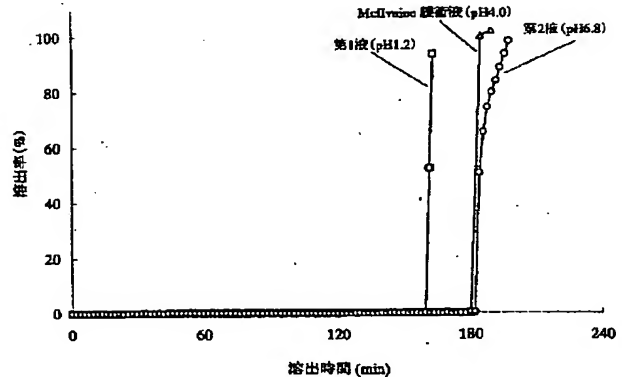
【図5】



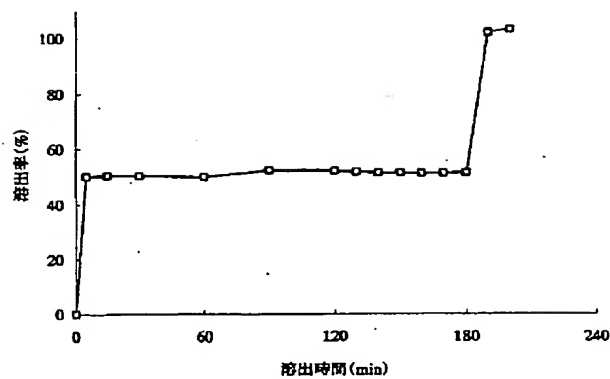
【図6】



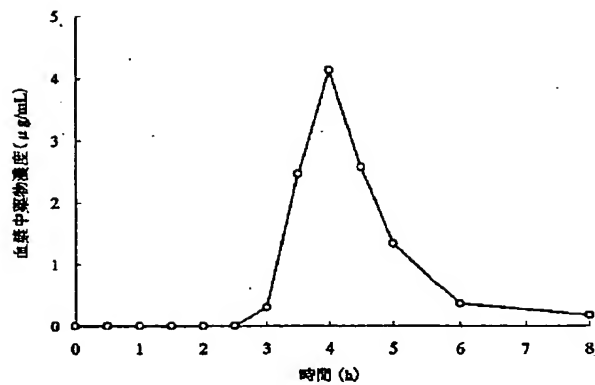
【図7】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>

A 6 1 P 31/04

C 0 7 D 477/00

識別記号

F I

A 6 1 P 31/04

C 0 7 D 487/04

テーマコード (参考)

1 3 4

F ターム (参考) 4C050 KA17 KB05 KB13 KB16  
 4C076 AA44 AA53 AA63 AA64 AA94  
 BB01 CC32 DD41 EE16 EE31H  
 FF31  
 4C086 AA01 AA02 CC08 MA02 MA05  
 NA12 ZB35